

核受体在胚泡着床生理过程中的调节与功能

杨新玲 杨增明

(厦门大学生命科学学院, 福建厦门 361005)

摘要 核受体隶属配体依赖性的转录调控因子超家族, 与机体的生长发育、细胞分化、生殖以及代谢过程中的基因表达调控密切相关。本文就核受体家族参与哺乳动物胚泡着床研究方面的进展作一简要综述。

关键词 胚泡着床; 核受体; 类固醇激素受体; 过氧化物酶体增殖物激活受体 δ

中图分类号 Q492

胚泡着床是指处于活化状态的胚泡与处于接受态的子宫相互作用, 最后导致胚泡滋养层与子宫内膜建立紧密联系的过程, 是建立妊娠的关键步骤。调控着床的机制十分复杂, 需要母体和胚胎的协同作用, 涉及激素、细胞因子、黏附因子、免疫因子等多种因素, 其中不少因子属于核受体家族, 例如雌激素受体、孕酮受体和糖皮质激素受体等。核受体 (nuclear receptors) 是一类能与 DNA 应答元件结合的配体激活性转录调控因子超家族, 主要调控发育、细胞分化、生殖、代谢相关基因的表达。本文简要介绍核受体在哺乳动物胚泡着床过程中的调节与功能。

一、核受体概述

最早根据配体是否为类固醇激素, 将核受体超家族分为: (1) 类固醇激素受体家族, 包括糖皮质激素、盐皮质激素、雌激素、孕激素及雄激素的受体; (2) 非类固醇激素受体家族, 包括甲状腺激素受体、维甲酸受体和维生素 D₃ 的受体。后来也将前一家族成员称为 I 型核受体, 而将后一家族成员称为 II 型核受体。虽然已证实许多蛋白具有核受体超家族成员的基本特征, 但却未找到它们的配体, 也不知道它们的靶基因和生理功能, 因而将它们称为孤儿核受体。

激素类核受体的典型功能是配体信使激活性转录调控因子后, 使之与识别元件相结合并调节靶基因的表达。一旦与 DNA 结合, 核受体就募集辅激活子、辅抑制子和基本转录因子等辅助蛋白, 共同调节基因转录。未与配体结合时, 核受体与热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 和亲免疫伴侣蛋白组成寡聚复合物存在于细胞质或细胞核中, 与辅抑制子 (如 SMRT/NCOR 和 HDAC 复合体) 形成阻遏复合物结合在激素应答元件上。类固醇激素分子进入靶

细胞后, 与相应受体结合从而引起 HSP 等分子伴侣与受体解离, 核受体从胞质转运至细胞核中。对于直接调节基因转录的情况而言, 配体激活的核受体与靶基因启动子区的 DNA 应答元件相结合。多数情况下, 核受体形成同源或异源二聚体。这些二聚体能招募辅激活子和其它转录元件, 调控靶基因的转录。配体激活核受体影响基因转录的另一机制是与核因子- κ B (NF- κ B) 和活化蛋白-1 (AP-1) 等转录因子结合, 但分子之间的确切作用尚有争议^[1]。

二、雌激素受体 (ER) 与胚泡着床

雌激素受体 (ER) 有 ER α 和 ER β 两个亚型, 是不同基因的产物。虽然 ER α 和 ER β 在 DNA 结合区具有高度同源性 (约 96% 氨基酸相同), 但它们的配体结合区具有显著差异 (约 59% 氨基酸相同)。因此, 尽管它们对雌激素的亲性和性相似, 但是对其它一些配体的亲和性却有很大不同。雌激素信号转导似乎是 ER α 和 ER β 作用的精细平衡。如同阴阳平衡, 两种雌激素受体在一定程度上是相互对抗的。例如, ER α 在多数组织中起促进增殖的作用, 而 ER β 则起抑制增殖作用, 因此 ER β 成为乳腺癌和前列腺癌等激素依赖性癌症的药物靶标^[2]。

在围着床期小鼠子宫中, ER α mRNA 强表达, 而 ER β mRNA 几乎检测不到。ER α 在妊娠第 1~2 天子宫内膜的腔上皮和腺上皮表达, 而第 3~4 天则主要定位在基质细胞中。在着床发生的第 5 天, ER α 在腔上皮和腺上皮中的表达升高, 而在着床点下面的基质中表达下降。妊娠第 6~8 天, ER α 主要定位在次级蜕膜区和系膜侧的基质细胞中, 初级蜕膜区和着床的胚泡中则检测不到 ER α 。ER α 的差别表达表明, 在雌激素和孕酮的作用下, 小鼠子宫为准备着床和蜕膜所做的时空特异性和细胞专一性

改变。ER $\alpha^{-/-}$ 小鼠有卵巢过度刺激综合征, 子宫发育不全, 不能支持胚泡着床。通过将胚泡移植到雌激素或孕酮处理的 ER $\alpha^{-/-}$ 小鼠子宫等实验表明, 功能型的 ER α 对着床是必需的。ER $\alpha^{-/-}$ 小鼠能诱导并支持孕酮预处理的人工刺激蜕膜化。这些结果表明, ER $\alpha^{-/-}$ 小鼠着床失败可能是由于黏附反应的失败而不是蜕膜化的失败。事实上, 人工刺激 ER $\alpha^{-/-}$ 小鼠子宫后, 涉及蜕膜化的基因和信号通路都可以被诱导。ER $\beta^{-/-}$ 小鼠子宫则保持正常的生理功能, 胚胎能正常着床 (Guzeloghlu-Kayisli等, 2007)。在发育成熟的子宫中, ER β 参与蜕膜化和子宫颈软化, 它们对于胚泡着床和分娩至关重要^[3]。

ER α 激活的基因包括同源盒转录因子、生长因子、细胞因子和信号转导分子 (Tranguch等, 2005)。新近研究证明, 生殖系统过表达 ER α 的小鼠生殖力减弱, 其子宫内膜上皮凋亡细胞数目增多且着床位点数目减少 (Tam ic等, 2007)。

三、雄激素和雄激素受体 (AR) 与胚泡着床和蜕膜化

雄激素是雌激素的前体, 人类、大鼠和小鼠等哺乳动物妊娠早期的子宫中存在高水平的雄激素。在小鼠的整个妊娠期, 都能检测到血浆睾酮, 并且在妊娠第 9 天达到高峰。雌激素对于小鼠的胚泡着床是必需的, 睾酮和 5 α -双氢睾酮能模拟 17 β -雌二醇启动孕酮处理的卵巢切除小鼠着床。雄激素虽不能诱导子宫蜕膜化, 而一旦发生蜕膜化后雄激素则可以维持蜕膜化过程。双氢睾酮 (androstenedione, DHT) 和丙酸睾酮 (testosterone propionate, TP) 都能使小鼠延迟着床激活, 注射 5mg TP 可使着床窗口至少维持 48 小时。注射高剂量的 TP 激活延迟着床后, 着床位点环氧合酶 2 (Ptgs2) 和微粒体前列腺素 E 合酶 (mPtges) 表达异常。因此, 高剂量的 TP 可能干扰子宫的前列腺素系统从而导致围着床期发育异常及早期妊娠失败。第 5 天着床点和延迟激活的子宫均有 AR 的表达, 而非着床点则检测不到 AR^[4]。

AR 信号转导在人子宫内膜基质细胞分化为蜕膜细胞过程中起重要作用。蜕膜化细胞中小泛素样修饰因子 1 (SUMO-1) 降低了 AR 的翻译后修饰, 使得蜕膜细胞对雄激素的应答增强。结合 RNA 干扰技术和基因组表达分析, 发现 AR 诱导的基因在细胞支架组织和细胞运动性方面起主导作用。敲除 AR 可阻止分化相关的应激纤维转化, 提高了蜕膜细胞的活力和增殖能力。因此, AR 在人蜕膜细胞中的功能主要集中在细胞支架组织和细胞周期调

节^[5]。

雄激素过多会导致多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome PCOS), 其特征是不排卵, 生育力降低。PCOS 患者的子宫内膜中 AR 表达升高, 腺上皮和腔上皮中尤其显著; 体外研究发现雌激素和雄激素上调上皮细胞中 AR 的表达, 而孕酮和表皮生长因子则起抑制作用。这些结果表明 PCOS 患者低生殖力与血清雄激素和子宫内膜中 AR 的并行升高相关, 这种并行升高减弱了子宫内膜的接受能力。

四、孕酮受体 (PR) 参与胚泡着床的机制

孕酮通过其核受体 PR-A 和 PR-B 起作用。PR-A 和 PR-B 是同一个基因的不同转录本, PR-B 的 N 末端多出 164 个氨基酸, 其中含有第三个激活结构域 (AF-3)。最近鉴定出第三个亚型 PR-C, 可能在妊娠晚期的蜕膜细胞中起作用。PR-A 和 PR-B 同时敲除 (PRKO) 小鼠可以存活并能发育到性成熟, 但 PRKO 雌鼠由于生殖组织存在多重缺陷而不育, 其中子宫缺陷包括对雌激素和孕酮应答异常、胚泡着床和人工诱导蜕膜反应失败。PR-A 敲除 (PRAKO) 鼠和 PRKO 一样, 雌鼠不育。PRAKO 雌鼠人工诱导蜕膜化失败, 一些与接受能力相关的孕酮靶基因下调。PR-B 在 PRAKO 雌鼠中的表达并没有增加, 表明两个亚型之间不存在补偿作用。同时给予雌激素和孕酮, 则孕酮能够降低雌激素诱导的上皮细胞增殖, 但 PRAKO 鼠中不存在这种作用。PR-B 敲除 (PRBKO) 鼠可以存活并能发育到性成熟。与 PRKO 和 PRAKO 鼠不同, PRBKO 雌鼠可育, 子宫功能正常, 能成功妊娠。PRBKO 雌鼠表现出孕酮的抗增殖效应。这些结果表明, PR-A 是子宫中具有功能的 PR 亚型。

孕酮受体和雌激素受体在子宫各种组织中都有表达, 它们之间的相互作用对成功建立妊娠至关重要。组织重组实验表明, 基质 PR 对抑制雌激素诱导的上皮增殖作用是必需且充分的, 但雌激素诱导的上皮分泌乳酸转铁蛋白 (lactotransferrin, Ltf) 的充足表达需要上皮 PR 和基质 PR。此外, 雌激素调节 PR 的表达需要基质 ER α , 而不是上皮 ER α 。因此, 在类固醇激素的调控下, 子宫基质和上皮之间存在复杂的“对话”, 胰岛素样生长因子 (IGF) 信号通路可能参与其中。啮齿类子宫中, 雌激素激活上皮细胞 IGF 通路, 导致磷酸肌醇 3-激酶 (PI3-kinase) 活化, 从而调节细胞周期蛋白 D1 的定位和细胞增殖。孕酮抑制 PI3-kinase 通路的活化, 表现为 PR 抑制雌激素诱导的上皮增生。然而, PR 影响 IGF 通路的机

制还不清楚。

PR 与其它蛋白的相互作用具有许多特异性。PR 调节蛋白影响 PR 的定位或转录活性, 激活或抑制 PR 靶基因的转录。此外, 有些调节因子以非配体依赖性方式介导 PR 活性, 参与 PR “对话”的 Src 激酶就是其中之一。PR 的调节因子主要包括 FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein, FKBP)、基本转录元件结合蛋白 1 (basic transcription element binding protein 1, BTEB1)、辅激活子的 p160/SRC 家族和 Src 激酶。利用芯片技术, 在米非司酮 (mifepristone RU486-PR 拮抗剂) 处理的子宫和黄体酮 (progesterone P4) 处理的野生型及 PRKO 子宫中, 已鉴定并验证了子宫中大量的 P4 靶基因, 主要包括 *Ihh* 信号转导、骨形态发生蛋白 2 (*Bmp2*) 信号转导、同源异形盒 A10 (*Hoxa10*) 及其它一些 PR 靶基因 (*C/EBP β* , *EGFR* 配体和细胞周期调节基因), 有助于进一步了解 PR 在成年期子宫中的功能^[6]。

五、糖皮质激素受体 (GR) 与胚泡着床

糖皮质激素能抑制炎症, 也直接抑制细胞增殖, 为细胞分化提供关键信号, 并在胎儿多种器官系统的发育和成熟方面起作用。药理剂量的糖皮质激素抑制人类和大鼠的下丘脑-垂体-性腺轴, 并能改变子宫对雌激素的应答, 包括子宫血流量、重量增加、DNA 合成和增殖。糖皮质激素通过其受体 (GR) 起作用。人类有两个 GR 亚型 GR α 和 GR β , 它们来源于同一个 mRNA 转录本。配体依赖性的 GR α 是有活性的受体亚型, 激活糖皮质激素靶基因转录。非配体依赖性 GR β 作为 GR α 的主要抑制调节因子起作用, 但这一结论目前尚有争议。GR 在胚胎组织和母体组织中的亚细胞定位不同: 在胚胎组织中定位于细胞质, 而在母体组织中定位在细胞核^[7]。

大鼠妊娠第 3 天, GR 在子宫上皮和基质中表达显著, 而内膜腺体中没有表达。妊娠第 4 和 5 天, 上皮和初级蜕膜细胞高度表达 GR。第 6 天, 新形成的次级蜕膜细胞也表达高水平的 GR, 直到第 9 天, GR 在初级蜕膜和次级蜕膜中都强烈表达^[7]。人子宫内膜中的成纤维细胞和淋巴细胞有 GR 表达, 但其生理功能仍不清楚, 推测 GR 可能涉及子宫内膜基质细胞的蜕膜化。GR 在人蜕膜基质细胞中表达, 进一步说明了 GR 在早期胚泡着床准备事件中的作用, 即将纤维样子宫内膜基质细胞转化为蜕膜细胞。

苯甲基磺酰氟 (PMSE) 处理大鼠子宫后, GR mRNA 的表达量下降幅度大于 50%, 而用 hCG 处理

5 天, GR mRNA 的表达量逐渐恢复到 75%。米非司酮抑制蜕膜基质细胞 GR 的表达, 但不影响蜕膜中 GR 的表达, 这可能是米非司酮引起流产的机制之一 (Chan 等, 2003)。

六、过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPAR δ) 与胚泡着床

PPAR δ mRNA 在小鼠第 1~4 天的子宫中几乎不表达, 而在第 5 天胚胎周围腔上皮下基质细胞中表达显著, 在随后第 6~8 天蜕膜化过程中, 其表达增强^[8]。大鼠中也发现相似的表达情况, 免疫染色检测到人工蜕膜化基质细胞表达 PPAR δ , 而对照侧子宫角中则没有表达。这些数据表明着床位点处 PPAR δ 的表达依赖于激活的胚泡。

由 COX-2 产物前列腺素 H_2 (prostaglandin H_2 , PGH $_2$) 衍生的前列腺素 I $_2$ (prostaglandin I $_2$, PGI $_2$) 通过激活 PPAR δ 参与胚泡着床, 因为 COX-2^{-/-}小鼠的着床缺陷可被 PGI $_2$ 激动剂或 PPAR δ 激活剂逆转。PGI $_2$ 是早孕小鼠子宫中含量最丰富的 PG, 在着床位点的表达较高。为了寻找子宫中 PGI $_2$ 的受体, 共检测了几种已知的 PG I $_2$ 受体在子宫中的表达, 包括 *IP*, PPAR α 和 PPAR δ 其中 PPAR δ 在着床位点与 COX-2 和 PGI $_2$ 共表达, 而 *IP* 和 PPAR α 表达很低。用 cPGI 或 L-165041 (PPAR δ 的一种选择性激动剂) 处理小鼠能促进胚泡的着床和子宫内膜的蜕膜化。这些结果表明, 基质表达的 PPAR δ 应答于 PGI $_2$ 激动剂, 调节胚泡着床。由于 PPAR δ 突变胚胎具有严重的早期发育缺陷, 所以很难利用此模型直接研究母体 PPAR δ 缺失是否影响 COX-2 基因敲除小鼠的胚泡着床。因此, 这方面的研究需要建立条件敲除小鼠模型, 即子宫特异性敲除 PPAR δ (Dey 等, 2004)。

利用遗传、分子、药理和生理等多种方法, Wang 等发现母体 PPAR δ 对胚泡着床和蜕膜化至关重要, 胚胎 PPAR δ 通过协调 AKT 和 LIF-STAT3 信号通路而对胎盘形成起重要作用。他们首次分析了 CD1 遗传背景的 PPAR δ ^{-/-}小鼠的妊娠结果, 发现与野生型雌鼠相比, PPAR δ ^{-/-}雌鼠产生的胎仔数明显较少。为了寻找原因, 他们检测了早期妊娠事件, 发现 PPAR δ 缺失导致着床延迟。相互间胚胎移植实验表明, 母体 PPAR δ 而非胚胎 PPAR δ 是胚泡准时着床的一个主要因子; PPAR δ ^{-/-}小鼠胚泡着床只是延迟并非完全失败, 表明在着床过程中 PGI $_2$ 或其它的 PGs 替代途径可以部分补偿 PPAR δ 的缺失, 进一步研究发现 PGE $_2$ 通过 EP $_{2/4}$ 受体补偿 PPAR δ 的缺失。

由于蜕膜化起始和整个过程中 PPAR δ 都在基质细胞高度表达,他们比较了妊娠第 5~8 天蜕膜子宫的重量,发现 PPAR $\delta^{-/-}$ 小鼠蜕膜程度减弱,PPAR $\delta^{-/-}$ 假孕小鼠蜕膜反应同样受损,说明子宫缺失 PPAR δ 影响蜕膜化的正常进行。Western blot 检测发现蜕膜的受损与基质细胞 ERK1/2 和 p38 的紊乱表达及磷酸化水平相关,这些结果再次验证了母体 PPAR δ 对着床和蜕膜化的重要性;PPAR δ 缺失导致底蜕膜血管发生异常,PPAR δ 对于与正常血管发生相关的 COX-2 和 VEGF 适当表达是必需的^[9]。

七、孤儿核受体鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 II (COUP-TFII) 与胚泡着床

鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 (COUP-TFs) 包含 COUP-TFI 和 COUP-TFII 两个成员,它们在哺乳动物中高度保守。成年雌鼠的子宫肌层和内膜基质细胞强烈表达 COUP-TFII,而腔上皮和腺上皮中表达微弱。COUP-TFII $^{+/-}$ 雌鼠生殖力明显减弱,发情周期不规则,青春期延迟,出生后智力发育迟钝。研究发现,尽管排卵正常,但是卵巢对外源性促性腺激素应答合成孕酮的能力降低。COUP-TFII 杂合体中对孕酮合成起重要作用的类固醇生成酶表达降低,并且血管化受损,导致孕酮合成下降。COUP-TFII $^{+/-}$ 雌鼠子宫对实验诱导蜕膜反应应答降低,暗示子宫支持胚泡着床的能力减弱 (Takamoto 等, 2005)。

COUP-TFII 是印第安刺猬蛋白 (Indian hedgehog, Ihh) 在子宫组织中的下游靶标。在围着床期,孕酮减弱雌激素活性,以促进上皮重塑和胚胎黏附。有趣的是,孕酮的这种衰减效应由基质表达的孕酮受体介导,表明雌激素和孕酮的协调作用依赖于上皮和基质之间的对话。Ihh 是孕酮受体的下游靶标,在子宫上皮高度表达。Ihh 突变小鼠表现出着床和蜕膜方面的缺陷,上皮 Ihh 通过基质 Ptc/Smo 信号转导调节蜕膜应答。COUP-TFII 在基质高度表达,而 Ihh 突变小鼠其表达显著降低,表明 COUP-TFII 可能介导子宫基质中 Ihh 信号转导。子宫基质缺失 COUP-TFII 后导致蜕膜失败,与条件性敲除 Ihh 结果相似。此外,COUP-TFII 突变体小鼠子宫中骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 表达显著下调,将 BMP2 重新引入子宫角则能挽救蜕膜化缺陷。因此,有人提出一个新的调节途径:孕酮受体调节 Ihh 反过来,上皮 Ihh 通过 Ptc/Smo 信号调节基质 COUP-TFII,最后,COUP-TFII 控制 BMP2 并调节子宫蜕膜。令人惊讶的是,ER 活性和其靶基因的表达在条件性敲

除 COUP-TFII 小鼠中显著提高,从而改变了着床窗口,影响胚胎黏附和着床。抑制上皮中的 ER 活性后,条件性敲除 COUP-TFII 小鼠中基质的 PR 表达下调,而上皮中 PR 的表达没有明显变化。这一研究结果揭示 COUP-TFII 在胚泡着床中,对维持雌激素和孕酮活性之间的平衡起重要作用;同时也证实了子宫上皮-基质之间的对话对子宫接受态的建立和随后蜕膜化具有重要意义。

基于以上结果,Kurhara 等 (2007) 提出一个新的模型解释雌激素和孕酮控制子宫中的着床事件。在该模型中,孕酮激活 Ihh-COUP-TFII-BMP 信号转导轴,诱导基质细胞分化以准备蜕膜反应。重要的是,在围着床期 COUP-TFII 也参与孕酮诱导的上皮雌激素活性抑制作用,此抑制作用是通过降低上皮 ER 和 SRG-1 水平并抑制 ER 激活 (磷酸化) 来实现的^[10]。

最近,核受体及其共调节因子的研究有了突飞猛进的发展。核受体在着床及生殖领域的研究使人们对很多生理和病理过程有了新的认识,促进了新药物的研发。核受体家族在哺乳动物和人类胚泡着床过程中起重要作用,但其具体机制和信号通路尚未建立。随着核受体生理和生物化学研究的深入,陆续发现了一些孤儿核受体的配体,这将有助于发现新的激素应答系统,也为孤儿核受体在胚泡着床方面的研究奠定了良好的基础。此外,特异性配体和选择性基因敲除的应用也将有助于阐明核受体参与胚泡着床的机制。

参 考 文 献

- 1 Sonoda J, Pei L, Evans RM. Nuclear receptors decoding metabolic disease. *FEBS Lett* 2008; 582: 2~9.
- 2 Chaudhuri G. Nuclear receptors and female reproduction: a tale of 3 scientists, Jensen, Gustafsson, and O'Malley. *Reprod Sci* 2008; 15: 110~120.
- 3 Morani A, Warner M, Gustafsson JA. Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alpha and beta in epithelial tissues. *J Intern Med* 2008; 264: 128~142.
- 4 Diao HL, Su RW, Tan HN, et al. Effects of androgen on embryo implantation in the mouse delayed-implantation model. *Fertil Steril* 2008; 90: 1376~1383.
- 5 Cbke B, Huhtinen K, Fusi L, et al. The androgen and progesterone receptors regulate distinct gene networks and cellular functions in decidualizing endometrium. *Endocrinology* 2008; 149: 4462~4474.

杏仁核在认知过程中的作用*

刘聪慧 俞国良

(中国人民大学 社会人口学院 心理研究所, 北京 100872)

摘要 大量研究证据表明, 人类的杏仁核在情绪性加工过程中起重要作用。但是, 也有许多研究结果发现杏仁核在认知功能中也有独特的作用。本文综述了杏仁核参与注意、知觉、工作记忆和长时记忆等认知过程的证据, 并对杏仁核的功能进行了总结, 以及对未来的研究进行了展望。

关键词 杏仁核; 认知; 脑成像

中图分类号 R338.3

一个多世纪以来, 早期的动物研究、晚期的脑损伤病人研究, 以及近来应用脑成像技术, 如正电子发射断层扫描技术 (positron emission tomography, PET) 和功能性磁共振成像技术 (functional magnetic resonance imaging, MRI) 的研究, 几乎所有的证据都一致表明, 人类大脑的杏仁核是情绪加工的核心结构之一^[1~5]。但是, 也有证据表明, 人类杏仁核的功能在某些时候超出了情绪性加工范畴^[6~10]。本文综述了杏仁核在三个认知领域中 (注意和知觉、工作记忆、长时记忆) 的作用。

一、注意和知觉

注意和知觉是刺激加工的初级阶段。新近的几项研究都一致发现, 杏仁核能够增强对情绪性刺激的注意 (Anderson 和 Phelps 2001)。在这一研究领域经常用到的范式为“注意瞬脱范式” (Raymond 等, 1992)。在这个范式中, 刺激快速系列呈现 (例如, 每 100ms 呈现一个刺激), 被试很难命名任何一个独立的刺激。但是, 如果告诉被试忽略大多数刺激, 只注意其中的靶子项目 (如不同颜色的刺激

等), 被试即能选择性地加工和报告靶子刺激。如果两个靶子之间的间隔比较近, 被试经常会忽略第二个靶子, 好像对第一个靶子的注意和编码会导致被试出现暂时的不应期, 从而影响对第二个靶子的注意和加工, 这种现象被称为“注意瞬脱效应” (Chun 等, 1995)。正常人在加工情绪性刺激时“注意瞬脱效应”会减小, 但是杏仁核受损的病人没有出现这种现象 (Anderson 等, 2001)。Vuilleumier 等 (2004) 应用 MRI 技术发现杏仁核是情绪调节视觉注意的关键结构。在他们的研究中, 正常被试的视觉区域对恐惧面孔比中性面孔的反应更大, 而杏仁核损伤的病人没有表现出这种效应; 另外, 杏仁核受损伤程度和梭状回面孔区域 (fusiform face area, FFA) 的激活程度呈负相关。这些结果和其他 PET、MRI 研究结果都一致表明, 在知觉情绪性刺激过程中, 杏仁核的激活程度和视觉皮层区域的激活程度呈正相关 (Sabatelli 等, 2005)。

* 国家自然科学基金资助课题 (30870777)

- 6 Franco HL, Jeong JW, Tsai SY, et al. In vivo analysis of progesterone receptor action in the uterus during embryo implantation. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 178~186
- 7 Kongun ET, Dohr G, Desoye G, et al. Expression of insulin, insulin-like growth factor I and glucocorticoid receptor in rat uterus and embryo during decidualization, implantation and organogenesis. *Reproduction* 2003; 125: 75~84
- 8 Ding NZ, Teng CB, Ma H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta expression and regulation in mouse ute-

- rus during embryo implantation and decidualization. *Mol Reprod Dev* 2003; 66: 218~224
- 9 Wang H, Xie H, Sun X, et al. Stage-specific integration of maternal and embryonic peroxisome proliferator-activated receptor delta signaling is critical to pregnancy success. *J Biol Chem* 2007; 282: 37770~37782
- 10 Kurahara J, Lee DK, Petit FG, et al. COUP-TFII mediates progesterone regulation of uterine implantation by controlling ER activity. *PLoS Genet* 2007; 3: e102